

迷迭香酸药理作用的研究进展

黄幼霞¹, 黄荣桂², 郑兴中² (1. 泉州医学高等专科学校 泉州 362000; 2. 福建医科大学附属第二医院 泉州 362000)

摘要:迷迭香酸是一种含多酚羟基的酸, 广泛存在于多种植物中, 具有多种药理作用。已广泛用于食品、化妆品、医药等方面。本文简述迷迭香酸近年来在药理作用及临床应用方面的研究进展, 旨在为其开发利用提供参考。

关键词:迷迭香酸; 药理作用

中图分类号: R969 文献标识码: A 文章编号: 1006-3765(2010)-05-0017-04

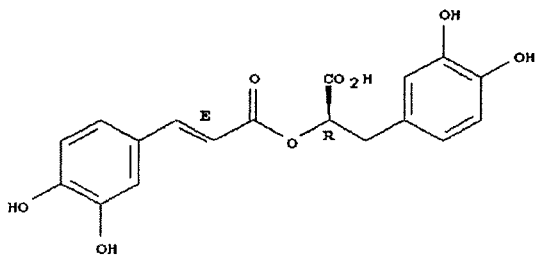
Progress in the Research on the pharmacological actions of Rosmarinic Acid

Huang You-xia¹, Huang Rong-gui², Zheng Xing-zhong² (1. Quanzhou Medical College, Quanzhou 362000, China; 2. The Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Quanzhou 362000, China)

ABSTRACT: Rosmarinic acid with several phenolic hydroxyl groups exists wide in many plants. Rosmarinic acid has various pharmacological actions. It is applied in medicine, food industry and cosmetics. This is a brief study of pharmacological action and clinical application of rosmarinic acid. In order to offer more informations for utilization of Rosmarinic acid effectively, a brief review is given on the pharmacological action of Rosmarinic acid.

KEY WORDS: Rosmarinic acid; Pharmacological action

迷迭香酸(Rosmarinic acid)的化学名为 R(+)-2-[[3-(3,4-二羟基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氧基] 3,4-二羟基苯丙酸, 化学结构式为:



1958年由Ellis首次从唇形科植物迷迭香(Rosmarinus officinalis L.)中分离得到, 在植物中的分布较为广泛, 主要存在于唇形科、紫草科、葫芦科、椴树科、伞形科等多种植物中^[1-2], 由于迷迭香酸是一种天然抗氧化剂, 有抗炎、抗菌抗病毒、抗肿瘤、免疫调节、抑制尿酸生成等多方面的药理作用, 备受人们的关注, 近年来有关迷迭香酸的药理作用研究逐渐展开, 本文将对迷迭香酸的药理作用研究作一综述。

1 迷迭香酸对黄嘌呤氧化酶抑制作用

高尿酸血症系嘌呤代谢紊乱或尿酸排泄减少所引起的一组疾病, 是痛风、肾结石等病症的重要生化基础。而黄嘌呤氧化

酶是人体内产生尿酸过程中的关键酶, 尚雁君等首次体外实验发现迷迭香酸对黄嘌呤氧化酶有较强的抑制作用, 从而显著抑制尿酸生成, 并申请了国家发明专利(申请号: 200410084620)^[3]。Masuoka N等报道迷迭香酸对黄嘌呤/黄嘌呤氧化酶有竞争性抑制, 从而降低尿酸^[4]。可见, 迷迭香酸可能成为防治高尿酸血症和痛风的药物。

2 迷迭香酸抗肾炎及肾功能不全

2.1 迷迭香酸除从植物提取外, 也可采取生物合成, 文献报道从植物细胞建立一种 Eritrichlan Sericeum 的 E4 愈伤组织株系, 产生大量咖啡酸代谢物, 其中迷迭香酸占 4.6% 干重和 rambosin 1.8% 干重, 给 Masugi 肾炎大鼠口服, 有利尿降低肌酐排泄和蛋白尿水平, 治疗组近 1/4 大鼠表现健康状况良好^[5]。

2.2 李林等利用 Thy1-1 肾炎模型, 显示迷迭香酸能明显抑制系膜细胞、系膜基质增生, 且随剂量增大, 抑制程度越明显。证实在系膜增生性肾小球肾炎, 存在超氧化和抗氧化酶的失调, 而且发现迷迭香酸确能提高模型大鼠体内抗氧化能力, 调整机体氧化与抗氧化系统的紊乱, 抑制脂质过氧化反应^[6]。

2.3 迷迭香酸对大鼠慢性肾功能不全模型(5/6 肾切除), 改善肌酐清除率及肾脏病理变化, 抑制系膜细胞转化生长因子 β(TGF-β₁) 的表达, 减少系膜基质成分纤维连接蛋白(Fn)和胶原 IV (Co1-IV) 的沉积, 延缓肾小球硬化, 改善肾功能不全^[7]。

3 迷迭香酸与细胞凋亡

作者简介:黄幼霞, 女(1968.12-), 1989年毕业于福建医科大学。职称: 副教授。从事教学工作。联系电话: 15959880099

3.1 迷迭香酸体外实验能够抑制阿霉素引起的心肌细胞(H9C2)凋亡,其作用机理是抑制活性氧分子和激活特定激酶^[8]。

3.2 Gao LP等证明了迷迭香酸对星状胶质细胞有抗细胞凋亡和抗氧化作用,实验用过氧化氢(H₂O₂)诱导脑星形胶质细胞的凋亡,用迷迭香酸预处理过的细胞存活率显著提高,其作用机理与减少活性氧(ROS)生成及抑制 Caspase-3 的活化有关。因此迷迭香酸可防止细胞损伤^[9]。迷迭香酸还凭借其强抗氧化性,通过渗透作用 DNA 片段,能够抑制山梨糖醇引起的细胞凋亡^[10]。

3.3 Lee HJ 等研究表明迷迭香酸能保护人类多巴胺神经细胞对抗过氧化氢(H₂O₂)诱导的细胞凋亡,显著地削弱了活性氧产生,抑制了 Bax 的上调和 Bcl-2 水平的下降。此外,迷迭香酸能够刺激抗氧化酶——血红素氧合酶-1 的产生。因此,迷迭香酸有可能用于防治神经退行性疾病如老年痴呆症^[11]。

3.4 迷迭香酸对 H₂O₂ 诱导的血管平滑肌(VSMCS)凋亡具有明显的保护作用,呈浓度依赖性,实验还显示其抗凋亡作用强于维生素 E。迷迭香酸拮抗 H₂O₂ 诱导的 VSMCS 凋亡,可能与增加细胞中 Bcl-2/Bax 的蛋白比值,减少细胞中 Fas、FasL 的蛋白表达有关^[12]。

3.5 Kolettas E 等实验发现迷迭香酸能够诱导白血病细胞株凋亡。迷迭香酸通过改变细胞周期蛋白的表达,影响该蛋白的表达产物——激酶抑制剂,从而通过线粒体途径引起白血病细胞株凋亡^[13]。

3.6 Hur YG 等发现迷迭香酸在风湿性关节炎病人体内,通过线粒体途径诱导线粒体产生细胞色素 C,引起激活的 T 细胞凋亡^[14]。

4 抗菌抗病毒作用

4.1 抗菌作用 实验表明,迷迭香酸对枯草杆菌、藤黄细球菌、大肠杆菌、金黄色葡萄球菌及立枯丝合菌,均有显著的抑制作用。迷迭香酸的抗菌作用机理是由于改变细菌细胞膜的通透性,导致还原糖和蛋白质的渗漏而影响细胞代谢;通过抑制 DNA 聚合酶的活性而影响 DNA 复制,从而发挥了抑菌作用^[15]。郭道森等的研究发现,迷迭香酸对一些植物病原真菌也有抑制活性^[16]。

4.2 抗病毒作用 Swarup V 等证明小鼠感染日本脑炎病毒(Japanese encephalitis virus; JEV),用迷迭香酸治疗与未接受治疗对比,治疗组死亡率、病毒数量($P < 0.01$),和促炎症因子水平($P < 0.01$)均有显著下降^[17]。迷迭香酸在酸性条件下与亚硝酸根离子反应得两种化合物(6,-硝基和 6,6,-二硝基迷迭香酸),分别在亚微摩尔水平上可作为 HIV-1 整合酶的抑制剂,还抑制病毒复制在 MT-4 细胞;迷迭香酸的硝化产物可大大增加对其整合酶的抑制性和抗病毒活性,而不增加细胞毒性^[18]。

5 抗炎和免疫调节的作用

5.1 2004年 Takano H 等报道采用随机双盲口服迷迭香酸及安慰剂对照治疗轻度季节性结膜炎(SAR),结果表明迷迭香酸是高效和安全的^[19]。

5.2 Lee J 等报道迷迭香酸治疗 21 例轻度特异性皮炎。

临床试验,局部应用 0.3% 迷迭香酸乳膏,每天 2 次,连用 4~8 周,以治疗前后皮炎严重程度指数进行比较评价,治疗后 4~8 周患者肘窝红斑显著减轻($P < 0.05$),治疗后 8 周皮肤水分丢失明显减少($P < 0.05$),问卷调查,皮肤干燥、瘙痒等其他症状均得到明显改善^[20]。

5.3 迷迭香酸对人类成纤维细胞的影响 一般的牙龈牙周病是某种特定的脂多糖引起。迷迭香酸能够抑制该脂多糖对人类牙龈成纤维细胞的影响,从而减少活性氧的产生,影响白细胞介素 1 β (IL-1 β),白细胞介素 6(IL-6),肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 等炎症因子的释放,因此可以用来治疗牙周疾病^[21]。

5.4 2008年 Jung da Y 等报道迷迭香酸可提高小鼠胰岛异体移植物的耐受,抑制排斥反应。迷迭香酸可适用于治疗、预防、诊断自身免疫疾病,移植排斥,移植抗宿主病^[22]。

6 迷迭香酸抑制血管生成

Huang SS 等发现了迷迭香酸抑制血管生成及其在体外的作用机制。在人脐静脉内皮细胞(HUVEC)中,迷迭香酸可抑制血管生成过程的诸多重要步骤,如增殖,迁移,粘附等。这种作用强弱取决于环境中的迷迭香酸浓度。迷迭香酸亦能降低细胞内的活性氧分子水平,减弱血管内皮生长因子(VEGF)的表达,抑制内皮细胞 IL-8 因子的释放。除了以上三点之外,迷迭香酸的抗血管生成作用也可能与其抗氧化性能有关^[23]。

病理性血管的生成可导致早产儿视网膜病变、糖尿病性视网膜病变、老年性黄斑变性等各年龄段的失明病症。其中早产儿视网膜病变视力是儿童增殖性视网膜病变中最危险的一种。

Kim JH 等证明,在小鼠的早产儿视网膜病变模型中,迷迭香酸通过增加细胞周期过程中 p21 蛋白(WAF1)的表达来抑制视网膜新生血管的生成。迷迭香酸显著抑制了视网膜血管内皮细胞增殖,并在体外抑制血管形成。而迷迭香酸对视网膜内皮细胞的这种抗增殖活性与细胞周期的 G₂/M 期有关。在对视网膜内皮细胞进行迷迭香酸处理的过程中,细胞的 G₂/M 期延长,而 G₀/G₁ 和 S 期缩短。这都依赖于 p21 蛋白(WAF1)的表达。此外在小鼠的早产儿视网膜病变模型中,迷迭香酸有效地抑制视网膜新生血管生成并未体现出任何毒性。数据显示,迷迭香酸是视网膜新生血管形成的强抑制剂,可能应用到其他血管增生的视网膜病症的治疗^[24]。

7 迷迭香酸的光保护作用

太阳紫外线及其他离子化辐射线,导致活性氧产生,引起细胞 DNA 损伤及改变皮肤内环境稳定。通过体内实验显示迷迭香酸能抑制紫外线照射引起皮肤的变化,因此,迷迭香酸可作为一种光保护剂^[25]。

迷迭香酸和夏枯草对人的角化细胞有光保护性能,因此迷迭香酸可用于护肤化妆品中,能够对抗 UVA 引起的氧化应激作用,在皮肤病学中可作为光保护剂^{[26][27]}。

8 迷迭香酸对神经元的保护作用

One 等证实了迷迭香酸在体外有较强的抗 β -淀粉样原纤维产生的作用;同时对中枢神经系统也有抑制 β -淀粉样

肽形成和聚集、 β -淀粉样原纤维的形成以及使其不稳定的作用^[28]。

β -淀粉样蛋白(Abeta)被认为在阿尔茨海默病的生成发展起着重要作用, Alkam T 等用过氧亚硝基阴离子(ONOO⁻)介导的损害, 被认为是 Abeta 在阿尔茨海默病引起的认知功能障碍。通过小鼠脑室注射 Abeta(25-35)诱发急性记忆障碍模型, 用 Y 迷宫测试认知功能, 证明迷迭香酸能保护记忆, 在 Abeta 神经毒性部位, 而日常消费迷迭香酸, 科研防止记忆障碍^[29]。

Lee HJ 等研究表明迷迭香酸在小鼠的树突细胞中抑制吲哚胺 2,3 双加氧酶的表达^[30]。

颜涛等报道迷迭香酸有抗谷氨酸诱导一种神经细胞株 PC12 细胞损伤, 其机制可能与调节细胞凋亡的相关基因 bcl-2 和 bax 有关^[31]。

Li W, Pi R, 等报道迷迭香酸具有对脑星形胶质细胞, 通过增加线粒体膜势能和抑制 caspase-3 活性起抗凋亡作用^[32]。

9 迷迭香酸的神经性行为和毒性

采用实验动物抗焦虑/致焦虑药物的实验手段, 高架十字迷宫和跳台试验, 大鼠腹腔注射不同剂量迷迭香酸, 发现 2mg·kg⁻¹和 4mg·kg⁻¹剂量能够在不影响大鼠短期记忆和长期记忆的前提下起到抗焦虑的作用。但若迷迭香酸的浓度增加到 8mg·kg⁻¹, 就足以引起动物焦虑。这表明低剂量的迷迭香酸会产生抗焦虑类作用, 并不引起脑组织 DNA 的损伤^[33]。

迷迭香酸产生活性氧。Murakami K 等证明过度金属在迷迭香酸作用下, 使氧分子失去一个电子形成超氧自由基, 超氧自由基再转化为过氧化氢, 并生成羟基, 从而形成 DNA 加合物。即迷迭香酸可通过对金属粒子的作用产生氧化强化剂, 迷迭香酸的细胞毒性可能与此有关^[34]。

10 迷迭香酸抗抑郁作用

迷迭香酸对抑郁动物模型有抗抑郁作用。Ito N 等就小鼠脑海马回的细胞增殖进行实验, 用溴脱氧尿苷抗体进行免疫组化分析, 探讨其作用机理, 发现迷迭香酸处理组, 标记的增值细胞增加, 结合抑郁动物模型的强迫游泳试验, 表明迷迭香酸至少部分通过海马回新生细胞增殖及产生一种抗抑郁样作用^[35]。

11 迷迭香酸抗突变及抗肿瘤作用

11.1 迷迭香酸的抗突变作用 采用瑞士小鼠外周微核试验, 单用阿霉素和加上迷迭香酸处理, 迷迭香酸微核率显著下降, 虽然其保护机理尚未完全了解, 但推定与迷迭香酸的抗氧化活性有关^[36]。

11.2 迷迭香酸抗肿瘤 Lee J 等发现迷迭香酸增加黑色素含量和酪氨酸酶表达, 通过激活蛋白酶 A(PKA)信号诱导黑色素生成, 黑色素扮演重要的保护皮肤、预防光致癌的作用^[37]。

生物活性食物成分, 可能通过减少炎症基因环氧酶-2(COX-2)表达而抗癌作用, 迷迭香酸是天然抗氧化剂, 体外对结肠癌 HT-29、乳腺癌 HCF-7 及肺炎性乳腺上皮细胞株(MCF10A)试验, 迷迭香酸拮抗 TRA 诱导 COX-2 的启动子活性及蛋白水平和转录激活蛋白-1(AP-1)。表明迷迭香酸可能

是有效预防剂, 拮抗通过 AP-1 激活 COX-2 活性在癌症和非恶性乳腺上皮细胞诱导剂^[38]。肿瘤坏死因子(TNF- α)诱导炎症反应, 迷迭香酸提高通过敏感细胞的凋亡, 抑制 TNF- α 诱导人白血病 U937 细胞因子(NF- κ B)的激活和活性氧产生^[39]。Lee J 等发现 TNF- α 肿瘤坏死因子能够激活核转录因子 NF- κ B; 而迷迭香酸则通过影响相应基因上的启动子, 抑制 NF- κ B 的表达^[40]。

12 迷迭香酸保肝作用

赵云涛等采用羟基自由基(\cdot OH)鼠肝线粒体损伤体外实验, 迷迭香酸可以剂量依赖地抑制线粒体肿胀, 提高膜流动性, 降低丙二醛(MDA)含量, 增强琥珀酸脱氢酶(SDH)活性, 对线粒体损伤有保护作用^[41]。

肝星状细胞体外培养, 迷迭香酸有抑制细胞增殖、转化生长因子(TGF- β_1)、结缔组织生长因子(CTGF)和 α -肌动蛋白(α -SMA)的表达。对大鼠四氯化碳(CCl₄)诱发肝纤维化模型迷迭香酸能降生化指标、肝纤维化程度和病理变化, 免疫组化指标减少肝脏 TGF- β_1 和 CTGF 的表达。体内外试验均表明迷迭香酸有抗纤维化作用^[42]。

迷迭香酸是一种天然抗氧化剂, 具有抗炎、抗氧化、消除自由基作用与免疫抑制等多种药理作用和丰富的自然资源。自由基的生成与许许多多疾病密切相关, 诸如衰老、心脏病、动脉硬化、静脉炎、关节炎、过敏、早发性痴呆、冠心病及癌症等。抗氧化和抑制自由基的课题日益成为研究热点, 对迷迭香酸的研究也在不断深入, 因此, 具有非常广阔的应用前景和 market 价值, 迷迭香酸可用作治疗自由基引起的多种疾患。应进一步对其进行合理开发和利用, 选择合理而方便应用的制剂, 研制成质量可控, 稳定, 优质的药物, 以便更好发挥社会及经济效益。

参考文献

- [1] 陈惠芳, 马永华, 下学伟. 植物活性成分辞典[M]. 第二册. 北京: 中国医药科技出版社, 2001:888-890.
- [2] Petersen M, Simmonds. Rosmarinic acid[J]. Phytochemistry, 2003, 62(2):121-125.
- [3] 尚雁君, 黄才国, 蒋三好, 等. 迷迭香酸对黄嘌呤氧化酶的抑制作用[J]. 第三军医大学学报, 2006, 27(2):189-191.
- [4] Masuoka N, Isobe I. Antioxidants from Babdosa japonica [J]. Phytother Res. 2006 Mar, 10(3):206-13.
- [5] Inyushkina YV, Bulgakov VP, Veselova MV, et al. High r-abdosiin and rosmarinic acid production in Eritrichiumsericeum callus cultures and the effect of the calli on masugi-nephritis in rats [J]. Biosci Biotechnol Biochem. 2007 May, 71(5):1286-93.
- [6] 李林, 黄松明, 赵三龙, 等. 迷迭香酸对大鼠抗 Thy L 膜增生性肾小球肾炎模型氧化刺激的影响[J]. 实用儿科杂志, 2007, 22(15):1170-1180.
- [7] 林威远, 黄荣桂, 郑兴中. 迷迭香酸对慢性肾功能不全大鼠系膜基质及 TGF- β_1 的影响[J]. 福建医科大学学报, 2008, 42(3):215-218.
- [8] Kim DS, Kim HR, Woo ER, Hong ST, et al. Inhibitory effects of rosmarinic acid on adriamycin-induced apoptosis in H9c2 cardiac muscle cells by inhibiting reactive o-xxygen species and the activations of c-Jun N-terminal kinase and extracellular signal-regulated kinase [J]. Biochem Pharmacol. 2005 Oct 1, 70(7):1066-78.

- [9] Gao L P, Wei H L, Zhao H S, et al. Antiapoptotic and antioxidant effects of rosmarinic acid in astrocytes[J]. *Pharmazie*, 2005, 60(1): 62-5.
- [10] Salimei PS, Marfè G, Di Renzo L, et al. The interference of rosmarinic acid in the DNA fragmentation
- [11] Lee HJ, Cho HS, Park E, et al. Toxicology. Rosmarinic acid protects human dopaminergic neuronal cells against hydrogenperoxide-induced apoptosis [J]. 2008 Sep 4, 250 (2-3): 109-15.
- [12] 郭峰, 朱炳阳, 迟秀玲, 等. 迷迭香酸抗过氧化氢诱导血管平滑肌细胞凋亡作用的研究[J]. *中国药理通报*, 2007, 23(3): 365-270.
- [13] Kolettas E, Thomas C, Leneti E, et al. Rosmarinic acid failed to suppress hydrogen peroxide-mediated apoptosis but induced apoptosis of Jurkat cells which was suppressed by Bcl-2. *Mol Cell [J]. Biochem*. 2006 Apr, 285(1-2): 111-20.
- [14] Hur YG, Suh CH, Kim S, et al. Rosmarinic acid induces apoptosis of activated T cells from rheumatoid arthritis patients via mitochondrial pathway [J]. *J Clin Immunol [J].* 2007 Jan; 27(1): 36-45. Epub 2006 Dec 29.
- [15] 孙响, 汪婧超, 李洪涛, 等. 迷迭香酸的抗菌机理研究[J]. *青岛大学学报(自然科学版)*, 2005, 18(4): 41.
- [16] 郭道森, 杜桂彩, 李丽, 等. 迷迭香酸对几种植物病原菌的抗药活性[J]. *微生物学通报*, 2004, 31(4): 71.
- [17] Swarup V, Ghosh J, Ghosh S, et al. Antiviral and anti-inflammatory effects of rosmarinic acid in an experimental murine model of Japanese encephalitis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Sep, 51(9): 3367-70.
- [18] Dubois M, Bailly F, Mbemba G, et al. Reaction of rosmarinic acid with nitrite ions in acidic conditions: discovery of nitro- and dinitro-rosmarinic acids as new anti-HIV-1 agents[J]. *J Med Chem*. 2008 Apr 24, 51(8): 2575-9.
- [19] Takano H, Osakabe N, Sanbongi C, et al. Extract of *Perilla frutescens* Enriched for Rosmarinic acid, a Phytochemical, Inhibits Seasonal Allergic Rhinitis conjunctivitis in humans[J]. *Exp Biol Med*, 2004, 229: 247-254.
- [20] Lee J, Jung E, Koh J, et al. Effect of rosmarinic acid on atopic dermatitis[J]. *J Dermatol*. 2008 Dec, 35(12): 768-71.
- [21] Zdarilová A, Svobodová A, Simánek V, et al. *Prunella vulgaris* extract and rosmarinic acid suppress lipopolysaccharide-induced alteration in human gingival fibroblasts [J]. *Toxicol In Vitro*. 2009 Apr, 23(3): 386-92.
- [22] Tung do Y, Kim EY, Too SY, Park J B, et al. Prolonged Survival of islet allografts in mice treated with rosmarinic acid and anti-CD154 antibody[J]. *Exp Mol MED*, 2008, 40(1): 1-10.
- [23] Huang SS, Zheng RL. Rosmarinic acid inhibits angiogenesis and its mechanism of action in vitro[J]. *Cancer Lett*. 2006 Aug 8, 239(2): 271-80.
- [24] Kim JH, Lee BJ, Kim JH, et al. Rosmarinic acid suppresses retinal neovascularization via cell cycle arrest with increase of p21 (WAF1) expression [J]. *Eur J Pharmacol*, 2009 Aug 1, 615(1-3): 150-4.
- [25] Sánchez-Compillo M, Gabaldon JA, Castillo, et al. Rosmarinic, a photoprotective agent against UV and other ionizing radiations [J]. *Food Chem Toxicol*, 2009 Feb; 47(2): 386-92.
- [26] Franzoi AC, Dupont J, Spinelli A, et al. Biosensor based on laccase and an ionic liquid for determination of rosmarinic acid in plant extracts [J]. *Talanta*. 2009 Feb 15, 77(4): 1322-7.
- [27] Pšotova J, Svobodova A, Kolarova H, et al. Photoprotective properties of *Prunella vulgaris* and rosmarinic acid on human keratinocytes [J]. *J Photochem Photobiol B*. 2006 Sep 1, 84(3): 167-74.
- [28] Ono K, Hasegawa K, Naiki H, et al. Curcumin has potent amyloidogenic effects for Alzheimer's beta-amyloid fibrils in vitro [J]. *J Neurosci Res*, 2004, 75(6): 742.
- [29] Alkam T, Nitta A, Mizoguchi H, et al. A natural scavenger of peroxynitrites, rosmarinic acid, protects against impairment of memory induced by Abeta (25-35) [J]. *Behav Brain Res*. 2007 Jun 18, 180(2): 139-45.
- [30] Lee HJ, Jeong YI, Lee TH, et al. Rosmarinic acid inhibits indoleamine 2,3-dioxygenase expression in murine dendritic cells [J]. *Biochem Pharmacol*. 2007 May 1, 73(9): 1412-21.
- [31] 颜涛, 严奉祥, 周家茂, 等. 迷迭香酸对谷氨酸诱导的 PC12 细胞损伤的效应 [J]. *中国药理学通报*, 2006, 22(8): 955-960.
- [32] Li W, Pi R, Chan H H, et al. Novel dimeric acetylcholinesterase inhibitor bis (7)-tacrine, but not donepezil prevents glutamate induced neuronal apoptosis by blocking N-methyl-D-aspartate receptors [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(18): 18179.
- [33] Pereira P, Tysca D, Oliveira P, et al. Neurobehavioral and genotoxic aspects of rosmarinic acid [J]. *Pharmacol Res*. 2005 Sep; 52(3): 199-203.
- [34] Murakami K, Haneda M, Qiao S, et al. Prooxidant action of rosmarinic acid: transition metal-dependent generation of reactive oxygen species [J]. *Toxicol In Vitro*. 2007 Jun, 21(4): 613-7.
- [35] Ito N, Yabe T, Gamo Y, et al. Rosmarinic acid from *Perilla frutescens* produces an antidepressant-like effect in mice through cell proliferation in the hippocampus [J]. *Biol Pharm Bull*. 2008 Jul, 31(7): 1376-80.
- [36] Furtado MA, de Almeida LC, Furtado RA, et al. Antimutagenicity of rosmarinic acid in Swiss mice evaluated by the micronucleus assay [J]. *Mutat Res*. 2008 Dec 8, 657(2): 150-4.
- [37] Lee J, Kim YS, Park D. Rosmarinic acid induces melanogenesis through protein kinase A activation signaling. *Biochem Pharmacol [J].* 2007 Oct 1, 74(7): 960-8.
- [38] Scheckl KA, Degner SC, Romagnolo DF. Rosmarinic acid antagonizes activator protein-1-dependent activation of cyclooxygenase-2 expression in human cancer and normal cell lines [J]. *J Nutr*, 2008; Nov 138(11): 2098-105.
- [39] Moon DO, Kim MO, Lee JD, et al. Rosmarinic acid sensitizes cell death through suppression of TNF-alpha-induced NF-kappaB activation and ROS generation in human leukemia U937 cells. [J]. *Cancer Lett*, 2009 Jul 18
- [40] Lee J, Jung E, Kim Y, et al. Rosmarinic acid as a downstream inhibitor of IKK-beta in TNF-alpha-induced upregulation of CCL11 and CCR3 [J]. *Br J Pharmacol*. 2006 Jun; 148(3): 366-75.
- [41] 赵云涛, 陈绍红, 廖艳, 等. 迷迭香酸对羟基自由基所致小鼠肝线粒体损伤的保护作用 [J]. *氨基酸和生物资源*. 2008, 30(4): 26-28.
- [42] Li GS, Jiang WL, Tian JW, et al. In vitro and in vivo antifibrotic effects of rosmarinic acid on experimental liver fibrosis [J]. *Phytomedicine*. 2009 Jun 11.